

加 令 と 膵

第 1 編

加令に伴う膵外分泌機能の変化

—Pancreozymin secretin test による年齢層別生理値の設定—

岡山大学第二内科

三 島 邦 基

(昭和56年2月26日受稿)

緒 言

老化については古くから多くの研究がなされており、加令に伴う内臓臓器の重量の減少、機能の低下に関する報告^{1)~50)}は多い。

膵の老化現象については、重量の減少^{3)~9)}、機能の低下^{10)~27)}、腺細胞の萎縮・脂肪変性^{4)~9)}、^{28)~33)}、線維結合織の増加^{1),4)~9),28)~40)}、動脈硬化^{4)~9),28)~33),41),42)}等が報告されているが、膵外分泌機能検査による膵外分泌機能の老化に関する報告は少なく^{31),32),43)~50)}、その内容も膵外分泌機能は加令とともに低下するとの報告^{43)~45)}と低下しないとの相反する報告^{46)~50)}があり、検査法・測定法の進歩した現在再検討することが必要となった。

また、膵の形態特に主膵管、副膵管、分枝膵管等膵管形態の老化に関する報告^{34),35)}ははなはだ少なく、加えてこれらの報告は剖検による解剖学的検討である。現在、内視鏡的逆行性膵胆造影法 (Endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP と略す。)という新しい検査法が登場したことにより膵管の形態学的変化は臨床的に、すなわち生体で捉えることが可能となった。従ってこれにより加令に伴う膵管の変化も再検討する必要性が生じてきた。

著者は過去数年来多数例に、Sun-shay 法^{51)~53)}を改変した Pancreozymin secretin test (以下 PS test と略す。)により膵外分泌機能検査を行

ってきたが、前述の加令に関する諸家の報告に加えて、高令者に膵外分泌機能低下例が多いことから、膵外分泌機能は加令とともに低下するのではないかと考え、その加令に伴う諸々の変化について検討した。そして PS test は膵疾患診断法の内では最も信頼し得る膵外分泌機能検査法であるが、より正確な膵疾患の診断のために諸家^{43)~50)}により方法論の上で種々改良が加えられている点も考慮し、更に年齢層別の正常値にまで論及を行った。

また著者は過去数年来多数例に ERCP を行ってきたが、前述の加令に関する諸家の報告に加えて、高令者に膵管の拡張並びに辺縁不整例が多いことから、膵管の形態もまた加令とともに変化するのではないかと考え、その加令に伴う諸々の変化についても検討した。

そして加令に伴う膵外分泌機能の変化と膵管変化の相関に関する研究が皆無であることから、今回著者は加令に伴う膵の変化について、臨床的に機能面から (膵外分泌機能検査による膵外分泌機能の変化) と形態面から (ERCP による膵管の変化) の両面から研究し、さらに両者の相関に関する研究に着手した。

そして、まずその第一歩として本編においては機能面からみた加令に伴う膵の変化について前述の PS test による詳細な検討を実施した。

対象並びに方法

表1 対 象

	全 体	男	女
21~40才(青年群)	20名	15名	5名
41~60才(壮年群)	20	14	6
61才以上(老年群)	20	11	9

1. 対象：対象は表1のごとくで、老人ホームの健康人、人間ドックに入院した健康人を中心とし、その他腹部疾患および代謝性疾患を有しない当科外来および入院患者を、21~40才の青年群、41~60才の壮年群、61才以上の老年群の3群に分けて、各々20例ずつの計60例について比較検討を行った。

2. 方法：PS testはSun-Shay法の変法で実施した。

i) 装置並びに試薬：Dreilling⁵⁴⁾の十二指腸二重ゾンデを使用し、吸引圧約50mmHgの持続吸引を行なった。試薬はPancreozymin, SecretinともにBoots社の製品を0~50℃で保存し、投与直前に10mlの生理的食塩水を溶解させ、体重1kg当り1Boots単位を静注した。

ii) 採液：ゾンデが胃内に入った後、透視下で位置、形状を確認し、先端が十二指腸下行脚からやや上行脚に入った所で、テープで頬に固定した。まず前採血を行ない、次いで十二指腸液吸引を開始し、既存の胃液十二指腸液混合液を全部吸引(約20分間)し前液とした。次にPancreozyminを1Boots単位/kg静注した後10分間吸引採液し試験管にとりこれを第1分画(No.1)とした。続いてSecretin1Boots単位/kg静注しその後10分毎に分割採取して、それぞれ試験管にとり第2, 3, 4……分画(No.2, 3, 4……)とし第7分画(No.7)迄採液した。採取した腓液は酵素の分解を防ぐため速やかに氷冷下に保存し、一部(約2ml)重炭酸塩の変化を防ぐため流動パラフィン下に封入した。採液終了後再度採血した。

iii) 採取した血液並びに腓液の検査：検査前後に採血した血清についてはアミラーゼ活性を測定した。腓液はNo.1~7迄のそれぞれの分画

について(1)量, (2)pH, (3)重炭酸塩濃度, (4)アミラーゼ活性, および(5)黄疸指数を測定した。重炭酸塩濃度測定は流動パラフィン下に封入されたものを、3時間以内にNatelson微量ガス分析装置を用いて行なった。アミラーゼ測定はCaraway法によった。

iv) 測定値の処理：総排出液量, 最高重炭酸塩濃度, 重炭酸塩総排出量, およびアミラーゼ総排出量を算出した。なお総排出液量および重炭酸塩総排出量は, Secretin注射後60分間(No.2~7)の総量を, 最高重炭酸塩濃度はSecretin注射後60分間(No.2~7)における最高値を, アミラーゼ総排出量はPancreozymin注射後70分間(No.1~7)の総量で表わした。

結 果

1. 総排出液量と年齢の関係：図1は21~40才の青年群, 41~60才の壮年群, 61才以上の老年群の群別に総排出液量をプロットしたものである。青年群では値が高く、広い範囲に分散していたが、壮年群ではそれより低くかつ狭い範囲にあり、老年群ではさらに低くしかも狭い範囲に限られていた。加えて下限値は青年群から老年群に移るにしたがって下がる傾向を示した。すなわち実測値は、青年群70.2~299ml, 壮年群79~257ml, 老年群66~219mlであった(表2参照)。平均値はそれぞれ、160.5ml, 144.1ml, 110.7mlであり(表4参照)、青年群と老年群は $P < 0.01$ で有意に、壮年群と老年群は $P < 0.05$ で有意に差が認められた(表5(a)参照)。また、Wilcoxonの平均値有意差検定では表5(b)の通り5%以下の危険率で、青年群と壮年群の間、壮年群と老年群の間に有意差を認めた。なお、それぞれの群の男女別平均値並びに有意差検定を表4, 5(a)に示した。

2. 重炭酸塩総排出量と年齢の関係：図2は青年群, 壮年群, 老年群別に重炭酸塩総排出量をプロットしたものである。先の総排出液量におけると同様の傾向が見られた。実測値は、青年群7.16~18.73mEq, 壮年群5.35~19.79mEq, 老年群4.27~16.42mEqであり(表2), 平均値はそれぞれ12.3mEq, 10.5mEq, 7.9mEqであった(表4)。t検定による有意差検定では青年

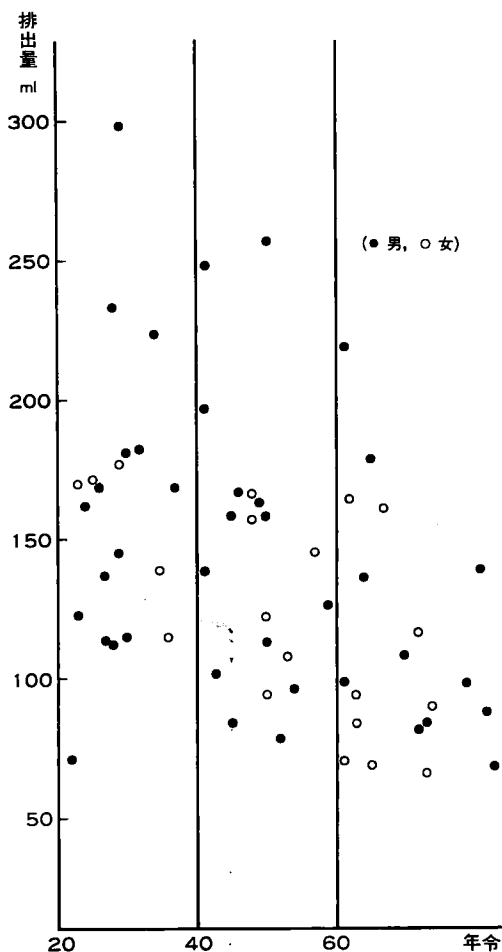


図1 総排出液量と年齢の関係

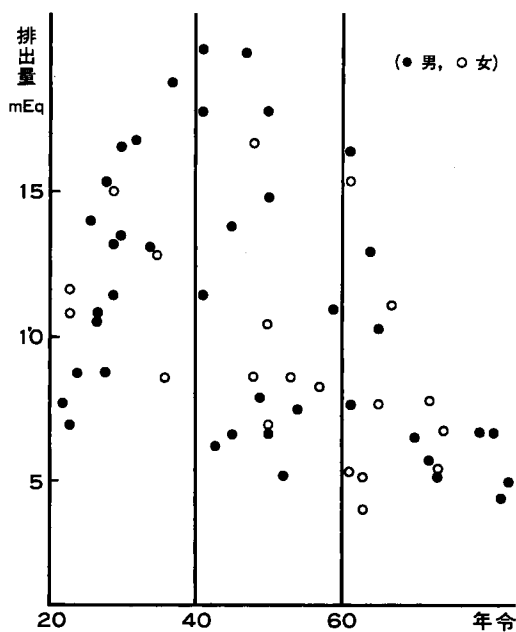


図2 重碳酸塩総排出量と年齢の関係

群と老年群の間に $P < 0.001$ で有意差が認められ (表 5 (a)), Wilcoxon の検定では危険率 5% 以下で全群間に有意差を認めた (表 5 (b)). それぞれの群の男女別平均値並びに有意差検定は表 4, 5 (a) に示した。

3. 最高重碳酸塩濃度と年齢の関係：図 3 は

表2 実測値, $M \pm 2SD$, 新しい方法による正常範囲の比較

	21~40才	41~60才	60才以上	
総排出液量	実測値	70.2~299	79~257	66~219
	$M \pm 2SD$	53.5~262.5	45.6~242.6	25.6~195.8
	われわれの新しい方法	112~299	84~257	69~219
最高重碳酸塩濃度	実測値	86.4~156.4	73.3~135.2	62.0~147.8
	$M \pm 2SD$	74.4~145.2	67.4~137.6	50.7~134.5
	われわれの新しい方法	87.0~156.4	76.0~135.2	67.8~147.8
重碳酸塩総排出量	実測値	7.16~18.73	5.35~19.79	4.27~16.42
	$M \pm 2SD$	6.0~18.6	-2.6~23.6	5.4~10.4
	われわれの新しい方法	7.9~18.7	6.4~19.8	4.6~16.4
アミラーゼ総排出量	実測値	74,400~222,300	47,100~177,500	43,500~150,400
	$M \pm 2SD$	41,500~214,500	21,800~156,200	26,100~141,900
	われわれの新しい方法	75,000~222,000	52,000~178,000	51,000~150,000

表3 Significance of data-age and sex (Rosenberg, I.R. et al.¹⁶⁾による)

	Total male vs. total female		Male and female <50 years vs. male and female >50 years		Male <50 years vs. female >50 years		Male >50 years vs. female >50 years		Male <50 years vs. male >50 years		Female <50 years vs. female >50 years	
	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p
Total vol 80 min	1.35	<0.2	0.356	<0.8	1.579	<0.2	0.199	>0.8	1.220	<0.3	0.406	<0.7
Total vol 80 min/kg	1.04	<0.4	1.75	<0.1	0.443	<0.7	1.767	<0.1	1.275	<0.3	0.501	<0.7
Peak 10 min vol	0.0233	>0.3	0.558	<0.6	0.459	<0.3	0.487	<0.7	1.616	<0.2	0.112	>0.9
Peak 10 min vol/kg	2.02	>0.4	1.29	<0.2	1.479	<0.2	3.663	<0.001	2.829	<0.01	1.024	<0.3
Peak HCO ₃ conc	0.169	>0.3	0.74	<0.5	0.898	<0.4	0.034	>0.9	0.086	>0.9	0.780	<0.5
Total 80 min HCO ₃ output	0.818	>0.2	0.045	>0.9	1.643	<0.1	0.201	<0.9	0.954	<0.4	0.253	<0.8
Total 80 min HCO ₃ output/kg	0.35	>0.4	0.05	>0.9	0.302	<0.8	0.432	<0.7	0.230	<0.9	0.265	<0.9
Peak 10 min HCO ₃ output	0.64	>0.2	1.11	>0.3	1.343	<0.2	0.147	>0.9	2.254	<0.02	1.818	<0.1
Peak 10 min HCO ₃ output/kg	0.83	>0.4	0.512	<0.6	0.233	>0.9	1.390	<0.2	0.397	<0.7	1.392	<0.2

表4 年齢層別平均値

年齢		21~40	41~60	61~
総排出液量 ml	全体	160.5	144.1	110.7
	男	158.7	149.3	118.1
	女	154.2	132.5	102.8
最高重炭酸塩濃度 mEq/L	全体	109.8	102.5	92.6
	男	110.5	105.4	89.4
	女	107.6	95.7	96.5
重炭酸塩総排出量 mEq	全体	22.3	10.5	7.9
	男	22.5	11.9	8.1
	女	11.9	10.0	7.8
アミラーゼ総排出量 u.	全体	128,000	89,000	84,000
	男	127,000	87,000	86,000
	女	128,000	92,000	82,000

表5(b) 平均値の有意差検定

Wilcoxonの符号順位決定

	青年群	壮年群	老年群
総排出液量	>	>	>
総排出液量/kg	>	>	>
最高重炭酸塩濃度	>	>	>
重炭酸塩排出量	>	>	>
重炭酸塩排出量/kg	>	>	>
アミラーゼ総排出量	>	>	>
アミラーゼ総排出量/kg	>	>	>

全ての場合に危険率5%以下で有意差がある

表5(a) 年齢別・男女別平均値の有意差検定

		青と壮	壮と老	青と老		男と女
総排出液量 ml	全体		0.05	0.01	青 年	—
	男		0.2	0.05	壮 年	—
	女		0.2	0.02	老 年	—
最高重炭酸塩濃度 mEq/L	全体	0.2	0.1	0.01	青 年	—
	男		0.05	0.02	壮 年	—
	女	0.2			老 年	—
重炭酸塩総排出量 mEq	全体			0.001	青 年	—
	男		0.1	0.01	壮 年	—
	女		0.3	0.05	老 年	—
アミラーゼ総排出量 u.	全体		0.01	0.05	青 年	—
	男	0.02		0.01	壮 年	—
	女	0.1		0.05	老 年	—

数字は有意差がある時の危険率 P.

例) 0.05—P≤0.05有意差

群別に最高重炭酸塩濃度をプロットしたものである。各群ともにプロットは狭い狭帯に限られていたが、下限値は青年群から老年群に移るにしたがって下がる傾向を示していた。実測値は、青年群86.4~156.4mEq/L, 壮年群73.3~135.2mEq/L, 老年群62.0~147.8mEq/Lであり(表2), 平均値はそれぞれ109.8mEq/L, 102.5mEq/L, 92.6mEq/Lであった(表4)。t検定では青年群と壮年群の間ではP<0.2, 壮年群と老年群の間ではP<0.1, 青年群と老年群の間ではP<0.01で有意差が認められた(表5(a))。また Wilcoxonの検

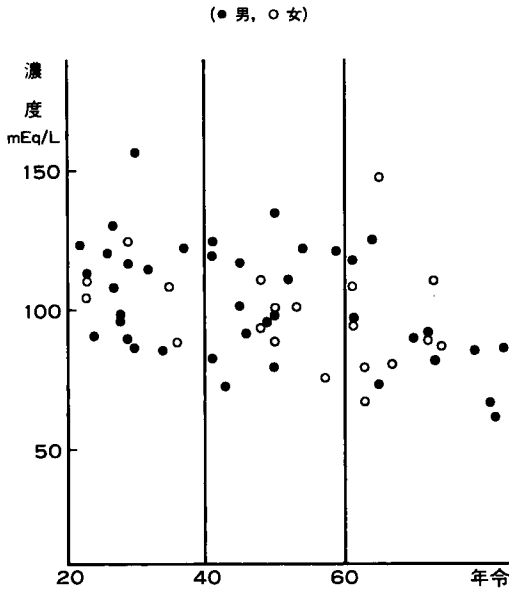


図3 最高重炭酸塩濃度と年齢の関係

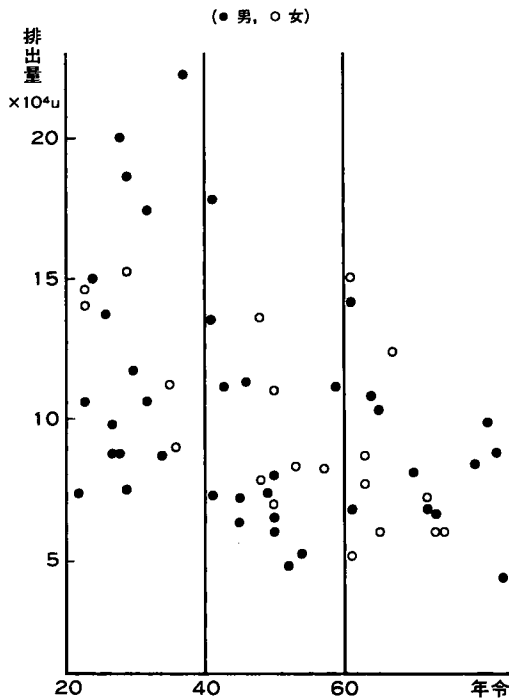


図4 アミラーゼ総排出量と年齢の関係

定でも $P < 0.05$ で全群間に有意差を認めた (表 5 (b)). それぞれの群の男女別平均値並びに有意

差検定は表 4, 5 (a) に示した.

4. アミラーゼ総排出量と年齢の関係: 図 4 は群別にアミラーゼ総排出量をプロットしたものである. 先の 1, 2 の項で述べた総排出液量, 重炭酸塩総排出量と同様の傾向が見られた. 実測値は, 青年群 74,400~222,300u, 壮年群 47,100~177,500u, 老年群 43,500~150,400u. であり (表 2), 平均値はそれぞれ 128,000u., 89,000u., 84,000u. であった (表 4). t 検定では壮年群と老年群の間で $P < 0.01$, 青年群と老年群の間で $P < 0.05$ で有意差が認められた (表 5 (a)). Wilcoxon の検定では $P < 0.05$ で全群間に有意差を認めた (表 5 (b)). それぞれの群の男女別平均値並びに有意差検定は表 4, 5 (a) に示した.

5. PS test 値に及ぼす体重の影響: 著者は PS test において Pancreozymin, Secretin とともに体重あたり 1 単位静注を行なっている. したがって体重の少ない対象例には Pancreozymin, Secretin の投与量が少なくなり, 体重の少ない傾向にある高令者は Pancreozymin, Secretin の投与量が少なくなる. このことが高令者において PS test 値に低値をとらせるのではないかとの疑問から, 50才以下と 51才以上の 2 群に分け体重の略々一致している 18 組を選び, 総排出液量, 重炭酸塩総排出量, 最高重炭酸塩濃度, アミラーゼ総排出量について有意差を検討した. 表 6 (a) の通り, 50才以下の群の総排出液量, 重炭酸塩総排出量, 最高重炭酸塩濃度, アミラーゼ総排出量の平均値はそれぞれ 145ml, 11.43mEq, 102.3mEq/L, 107,000u, 51才以上の群のそれぞれの平均値は 120ml, 8.89mEq, 96.4mEq/L, 91,000u. であり, 最高重炭酸塩濃度についてを除いて全て $P < 0.05$, あるいは $P < 0.1$ の危険率で有意差が認められた. すなわち体重を略々一致させ, Pancreozymin, Secretin 投与量を略々一致させて 50才以下の群と 51才以上の

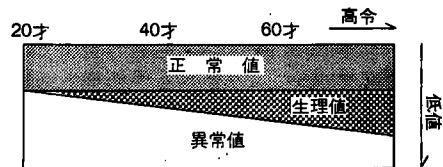


図5 正常値, 生理値, 異常値の関係模式図

表 6(a) 体重の Matched Pair による
50才以下と51才以上の比較

	平均 値		t検定	有意差
	50才以下	50才以上	P≤	
総排出液量 ml	145	120	0.1	あり
最高重炭酸塩 濃度 mEq/L	102.3	96.4		—
重炭酸塩総排 出量 mEq	11.43	8.89	0.1	あり
アミラーゼ排 出量 u.	107000	91000	0.05	あり

表 7(a) 61才以上の飲酒歴ある男性と
飲酒歴のない女性との比較

	平均 値		t検定	有意差
	男	女	P≤	
総排出液量 ml	116.4	101.7	0.4	—
最高重炭酸塩 濃度 mEq/L	88.1	96.6	0.3	—
重炭酸塩総排 出量 mEq	7.665	7.734	0.9	—
アミラーゼ排 出量 u.	84800	82500	0.8	—

表 6(b) 21~51才, 51才以上の Matched
Pair による体重と測定値の相関係数

	21~50才	51才以上
体重と 総排出液量	0.02	0.07
体重と最高重炭 酸塩濃度	0.06	0.17
体重と重炭酸塩 総排出量	0.23	0.16
体重とアミラーゼ 総排出量	0.20	0.06

表 7(b) 女性群のみについての平均値の有意差
検定

	青と壮	壮と老	青と老
総排出液量		0.2	0.02
最高重炭酸塩 濃度	0.2		
重炭酸塩総排 出量		0.3	0.05
アミラーゼ排 出量	0.1		0.05

数字は有意差がある時の危険率 P

群を比較してもやはり膵外分泌機能は高令者群で低値を示したわけである。

6. PS test 値に及ぼす飲酒歴の影響：飲酒歴の PS test 値に及ぼす影響を検討するため、飲酒歴をもつ61才以上の男性10名と、飲酒歴のない女性9名とを比較した。表7(a)の通り総排出液量、重炭酸塩総排出量、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ総排出量の平均値は、61才以上の男性では116.4ml, 7.665mEq, 88.1mEq/L, 84,800u. であり、女性では101.7ml, 7.734mEq, 96.6mEq/L, 82,500u. で有意差は認められなかった。すなわち、ここでの検討においては飲酒歴（日本酒 1合/日程度）の影響は認められなかった。

7. PS test における年齢層別生理値の設定：以上の通り膵外分泌機能が加齢と共に低下したことから、著者は PS test の判定基準は年齢を考慮に入れて設定する必要があると考え、M±SD法, M±2SD法, 対数変換後M±SD法,

最低値10%棄却法等種々の検討の結果、実測値の分布を重視し、最も実際に即したものとして、“健康人の90%が入るような値の範囲を正常範囲と考える”との正常範囲についての本来の主旨をとって、最低値の方から10%を棄却した範囲を年齢層別生理値として設定した。その数値の詳細は表9に示した通りである。ちなみに、このようにして得た値は、各測定値が対数分布する老年群において対数変換した後M±2SDを計算した値とよく一致した。

考 察

老化については古くから多くの研究¹⁾⁻⁵⁰⁾がなされているが、他の生体臓器および組織と同様に膵臓もまた、加齢とともに機能および形態に変化をきたすことは充分予測されるところである。膵の老化に関する研究³⁾⁻⁵⁰⁾はその多くは解剖学的あるいは病理組織学的見地からのもの³⁾⁻⁴²⁾

表8 各報告者の P-S 試験, S 試験による正常値

報告者	年代	設定方法	正常値および正常範囲			
			総排出液量	最高重炭酸塩濃度	重炭酸塩総排出量	アミラーゼ総排出量
Sun and Shay	1960	M±2SD	1.7 ml/kg 以上	70 mEq/l 以上		1,000 mg 以上
Sun and Shay	1963	対数変換後 M±2SD	1.6~4.9 ml/kg	70 mEq/l 以上		93,280 mg 以上
竹内, 石井	1965	?				10,275~ 111,100 u.
Chey, Shay, Nielsen	1966	M±2SD	95~235 ml/H	74~121 mEq/l		87,658~ 267,078 mg
渡辺, 普天間, 川口	1966	?	2.9~5.7 ml/kg	66~109 mEq/l	0.19~0.37 mEq/kg	0.127~0.257 10 ⁴ mg/kg
Hanscom, Jacobson, Littman	1967		Protein output 375 mg 以上	90 mEq/l 以上		
竹内, 石井	1967	M±2SD	70.4~236.8 ml	70.2~118.6 mEq/l	234.4~481.6 mEq	42,850~ 326,000 u.
Hadorn, Johansen, Anderson	1968	?	1.8~8.1 ml/kg	0.08~0.37 mEq		140~ 2,050 i.u.
三島, 原田	1972	正常を90% 含む様に最 低値除去	年齢別に正常範囲設定(表8参照)			

表9 年齢層別生理値(生理的範囲)

	21~40才	41~60才	61才以上
総排出液量 ml	112~299	84~257	69~219
最高重炭酸塩濃度 mEq/L	87.0~156.4	76.0~135.2	67.8~147.8
重炭酸塩総排出量 mEq	7.9~18.7	6.4~19.8	4.6~16.4
アミラーゼ総排出量 u.	75000 ~222000	52000 ~178000	51000 ~15000

正常値

であり、臨床的見地からの機能的・形態的变化に関する検討は少ない^{43)~50)}。

この面の研究は成人病・老年病の病態を理解するにも、診断学的検査結果を解釈する上にも重要である。著者は加齢に伴う膵の変化について臨床面から、しかも機能と形態の両面から研究したが、まず本編では機能面からの検討を行った。

1. 加齢と膵外分泌機能について。

膵外分泌機能の加齢による変化を検討しようとする試みは、すでに Pancreozymin secretin test が登場する以前から行なわれており、膵外分泌機能は加齢とともに低下すると主張する研究者と有意には低下しないと主張する研究者の

二派が存在して来た。前者としては、尼子¹⁰⁾、中沢¹¹⁾、Meyer¹²⁾、Necheles¹⁴⁾、Fikry⁴⁵⁾、その他^{15)~27),32),43),44)}の報告があり、後者としては Rosenberg⁴⁶⁾、山形^{47),48)}、青山^{49),50)}、その他³¹⁾の報告がある。1935年~1958年、尼子¹⁰⁾、中沢¹¹⁾、Meyer¹²⁾、Ritter¹³⁾、Necheles¹⁴⁾らは十二指腸液内の膵酵素を測定し、膵外分泌機能の加齢による低下を示唆した。また、1968年 Fikry⁴⁵⁾

は Secretin test により老年者における膵液量、アミラーゼ・トリプシン濃度の低下傾向を示唆した。現在の PS test とは異なるが、膵に刺激を加えてその反応を見ると現在の形式の膵外分泌機能検査としては、老年者の機能低下を示唆した最初の報告である。一方、PS test が行なわれ始めて以後、1965年~1969年、Rosenberg⁴⁶⁾、山形^{47),48)}、青山^{49),50)}らは膵外分泌機能は加齢によって低下しないと報告している。しかし、これらの報告には測定値、平均値、標準偏差、危険率などが示されていない上、対象とした症例数も1群6~10例と少数のためいかなる根拠によるものか詳細を知り難いものがある。この内、1969年の青山⁴⁹⁾の報告におけるアミラーゼ・

リパーゼ・蛋白分解酵素濃度分布図は、39才以下の群と60才以上の群間に有意差が示されているように見え、また、1966年の Rosenberg⁴⁶⁾らの報告における単位時間当り最高排出液量、単位時間当り重炭酸塩排出量の体重当り量については、男性の50才以下と以上の間には有意差が見られており、膵外分泌機能が加齢の影響を受けないとするには問題がある。

著者が PS test の成績を比較検討した結果では、図1～4、表4・5のごとく加齢とともに有意に膵外分泌機能が低下することを認めた。図1～4を一見してわかるように60才以上の群では40才以下の群に比較して、総排出液量、アミラーゼ総排出量、最高重炭酸塩濃度、重炭酸塩総排出量共に低値を示す例が多い。老人群が全体として低値をとるのみならず、分布という面でも40才以下の群が広い範囲にわたる測定値を呈するのに比較して、60才以上の群では下限値に近く、また狭い範囲に密集している。41～60才の群はこの二つの群の中間に位する。これを全体として統計的に比較検定するために平均値を算出した(表4)。そしてこの平均値について t 検定を行なった結果は表5(a)のとうりで、老年群は青年群に比べ全ての因子(ただし、体重(kg)当り量は除く。)が危険率5%以下で有意の低値を示し、また老年群は壮年群に比べても総排出液量、アミラーゼ総排出量については有意の低値を示している。しかし、著者の検定しようとするこれらの値は、測定値が正規分布しないので、Wilcoxon の符号順位検定をも行なった。その結果は表5(b)のごとくで、全ての因子において、青年群>壮年群>老年群の順に各群間5%以下の危険率で有意差が認められた。

PS test においては Pancreozymin, Secretin 共に 1単位/kg 投与する。その結果として、体重が少ない傾向にある高令者では Pancreozymin, Secretin 投与量が少なく、従って膵外分泌刺激が弱く、測定値が低値をとるのではないだろうかとの疑問がある。そこで体重あるいはそれに関連した Pancreozymin, Secretin 使用量による影響を除外するため、50才以下と51才以上の2群に分け、それぞれの群から体重が略略一致している18組を選び、総排出量、アミラ

ーゼ総排出量、最高重炭酸塩濃度、重炭酸塩総排出量に有意差が見られるか否かを検討した。その結果は表6(a)のとうりである。この様に体重を一致させ、試薬投与量を一致させても、51才以上の群は50才以下の群に比べ測定値は有意に低下が見られる。また、表6(b)のとうり体重と各因子の間には相関は見られない。すなわち Pancreozymin, Secretin の投与量に差がないように考慮を払ってもなお加齢とともに膵外分泌機能は低下するという結論が導かれたわけである。

また性差についても検討した。図1～4の●印は男性、○印は女性である。それぞれの平均値は表3のとうりであり、男性のみについて見た場合も女性のみについて見た場合も各年令層の間に有意差が認められる。これらの危険率は表5(a)に示すとうりである。加えて各年令層における男性平均値と女性平均値の間には表5(a)のとうり有意差は認められていない。

また著者は飲酒歴が健康な高令者の膵外分泌機能の低下に影響を及ぼしたかどうかについても検討した。男性の高令者は飲酒歴の長い例が多いので、飲酒歴の少ない女性の高令者に比べて膵外分泌機能の低下の程度が大ではないだろうかという疑問から、飲酒歴の影響について検討した。著者の扱った対象の内老年者は20名であるが、その内男性は11名であり、1名には飲酒歴がなく、残る10名には日本酒にして1日1合程度の飲酒歴があった。しかし、対象の中には日本酒にして1日数合以上常飲するような大酒歴を有するものはなかった。そこで日本酒にして1日1合程度の飲酒歴をもつ61才以上の男性10名と、飲酒歴のない61才以上の女性9名とを比較した。その結果は表7(a)のとうり有意差が認められていない。そして飲酒歴のない女性のみについての年令層別平均値を見ても表7(b)のとうり、高令者群の膵外分泌機能は有意に低下している。このことは飲酒という負荷がなくても膵外分泌機能が加齢とともに低下して行くことを物語っている。

これらの結果と、図1～4の分布の形から全体として経年と共に膵外分泌機能は有意に低下すると結論してよいと考える。

加齢と共に起るこの様な腺外分泌機能低下が純粹に生理的变化であるのか、あるいは病的変化であるのが興味ある問題を含んでいる。少なくとも既往歴でみる限り後者を支持する根拠はない。加齢と共に腺外分泌機能が低下する機構とか、腺の組織学的変化との関係に関する報告(18)20)21)28)29)34)35)37)38)43)は古くから数多く見られる。林²⁹⁾は加齢と共に腺に組織学的変化が認められると報告し、実質の萎縮、線維の増生が腺外分泌機能低下の原因であろうと示唆している。

2. 年令層別生理値、特に下限値の設定について。

以上のべたことから考えられることは、加齢とともに、生理的に腺外分泌機能が低下するのであれば、P-S testの判定基準も又年令別に設定する必要があるのではないかということである。さて、判定基準(多くの場合正常値という言葉が使われるが、著者はむしろ Physiological range, 生理値と表現する方が適切であると考え、以後生理値と述べる。)の設定に当って、従来用いられているのは Mean \pm 2SDあるいはMean \pm SDであるが、著者はこの算出法は腺外分泌機能の生理値設定には適当でないと考えている。その理由は、①この場合の各測定値が他の多くの生理学的測定値がそうであるように正規分布せず、むしろ対数分布に近い分布を示すこと。②実際に、M \pm 2SDで算出すると下限値が途方もなく低い値に算出されて、実際に健康人では存在しないような値で示されるからである。表6と図1~4を参照すると理解されると思う。表8は1960年 Sun & Shay⁵¹⁾がP-S testの正常値を設定して以来報告された正常値設定に関するデータをまとめたものである。まず1960年に Sun & Shay⁵¹⁾は総排出液量、最高重炭酸塩濃度、最高アミラーゼ濃度、アミラーゼ総排出量の因子をとりあげM \pm 2SDによって正常範囲を決定した。しかし表8から明らかなように総排出液量、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼの3因子共にM-2SDによる下限値は実際の症例で存在する下限値よりかなり低い結果となっている。このような結果はM \pm 2SDによって正常値を設定することが不適当であることを表わすものである。それにもかかわらず、Sun & Shay⁵¹⁾はその打開策

として正常下限値を実測の最下限値およびM-2SDの値より更に低い所に一線を画して、それ以下を異常と設定している。1963年に至って Sun & Shay⁵²⁾⁵³⁾は前述の正常範囲の矛盾を、対数変換後のM \pm 2SDで解決しようとした。以後 Chay, Shay & Nielsen⁵⁵⁾, Hadorn & Johansen⁵⁶⁾, 渡辺ら⁵⁷⁾, 石井ら⁵⁸⁾⁻⁶⁰⁾がそれぞれ正常値を発表しているが、いずれもM \pm 2SD,あるいはM \pm SDの方法を用いており不当な値となっている。著者の値についても表2に示すごとくにM \pm 2SDで正常範囲を設定すると、実測値よりはるかに低い値が計算される。またM \pm 1.4SD, M \pm 1.5SD, M \pm 1.6SDをとる試みも行ったが適切な値が得られなかった。されに対数変換後のM \pm 2SDも試みたが、老年者群以外は分布形態が対数分布とは異なるため実際と合致する正常範囲は算定できなかった。以上のような検討の結果、著者は、“健康人の90%が入るような値の範囲を正常範囲と考える”。という主旨をとって、各年令層群の中から最低値を示す1~2例を棄却して、それぞれの群において90%の症例が含まれるような範囲を正常範囲とした。この方法が現段階では最も実際に即したものと考えられる。最低値の方から10%を棄却する理由は、下限値を設定することが現在の主なる目的故である。このようにして設定した年令層別生理値は表9のとうりである。

加齢に伴う腺外分泌機能の低下は、林ら²⁹⁾も示唆するように実質の萎縮、線維化等が大きな原因をなしていると考えられる。従って無症状健康人の90%が示す値の範囲とはいえ、これを正常値と名づけることは好ましくないのではないかと考え、著者は生理値とした。あえて正常値を設けるなら成人健康人即ちここでは21~40才の群の生理値をもって正常値に代えるのが適当と考える。とすれば、壮年群、老年群の生理値は正常値より低値となるが、これは加齢に伴う許容範囲内の変化ということになる。そして、生理値よりもさらに低い値を異常値と呼ぶのが適当であろうと考える(図5参照)。

結 論

著者は21~82才までの健康人60名に PS test

による膵外分泌機能検査を行ない以下の結論を得た。

1. 年齢層別平均的膵外分泌機能の推移については、加齢と共に有意に低下する。
2. 加齢に伴う膵外分泌機能の低下は、体重それに伴う Pancreozymin, Secretin 投与量、性、日本酒1合/日程度の飲酒歴には影響を受けない。
3. 加齢による膵外分泌機能の低下を考慮し

て、正常値とは別に年齢層別生理値を設定した。この生理値という概念を加えることにより PS test は、判定に際して測定結果が理解しやすいものとなる。

稿を終えるにのぞみ、御指導、御校閲を賜りました恩師木村郁郎教授、原田英雄講師に深謝致します。また研究室各位に深謝致します。

文 献

1. 田内 久：病理形態学における加齢，医学のあゆみ，**62**，276～281，1967.
2. 村地悌二，篠原恒樹：病態栄養学双書，壮年者，第9巻，第一出版，1972.
3. 林 香苗：日本医学実験動物の解剖学及び生理学計数，岡山医大解剖生理表刊行会，pp. 33～34，1956.
4. 村地悌二：老年者と膵臓，老年病，**5**，141～155，1961.
5. 村地悌二：老年者の膵臓，日本病理学会会誌，**57**（補冊），60～65，1968.
6. 村地悌二：年齢・ホルモンと臨床，**14**，78～88，1966.
7. 村地悌二：老年者の膵臓，浴風園調査研究紀要，**52**，103～110，1970.
8. 安間嗣郎：膵臓の各構成成分の計測について，特に糖尿病において，順天堂医学，**13**，252～281，1969.
9. 順田耕一：膵の発生と老化，医学のあゆみ，**103**，253～260，1977.
10. 尼子富士郎：老年者の膵臓機能について，日内誌，**23**，320～322，1935.
11. 中沢修正：老年者の膵臓機能に就て，(1)十二指腸液，血液，尿の酵素量，(2)Staub 効果，浴風園調査研究紀要，**10**，1～17，1936.
12. Mayer, J.: Basal secretion of digestive enzymes in old age, *Arch. Int. Med.* **65**，171～177，1940.
13. Ritter, U.: Die Exkretorische Pankreasfunktion in Alter, *Kli. Woch.*, **36**，566～569，1958.
14. Necheles, H. F.: *Am. J. Digest. Dis.* **9**，157～162，1942.
15. Loeven, W.: Age on the enzyme content in human pancreas, *Gerontologia* **13**，200～210，1967.
16. Honjo, I.: Rapid change of phospholipid in pancreas mitochondria during aging, *J. Biochem.* **64**，311～320，1968.
17. Nakamura, N.: Untersuchungen über des Pankreas bei Föten, Kindern und in pubertätsjahren, Virchow's *Arch. Pathol. Anal. Physiol.* **253**，286～349，1924.
18. Faggioli, F.: Comparison between the morphological changes of exocrine pancreas in the adult and in the aged after hormone stimulations, *G. Clin. Med.* **49**，950～961，1968.
19. Ulrich Ritter: *Erkrankungen des exkretorischen Pankreas*, pp. 1～39, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.
20. Rosa, L.: The pancreas of the elderly, Morpho-functional aspects, *Gior. Geront.* **15**，1127～1131，1969.
21. Avtandilov, G.: Information on the aged related and functional morphology of the human pancreas, 100, ~110, *Nauchn. Tr. Leningr. Inst. Vsoveroh.*, Vrachy Kirrova, 1970.
22. Delachaume Salem, E.: Normal human pancreatic secretion in relation to age, *Arch. Franc. Mal. Appar. Dig.* **59**，135～139，1970.
23. Semichanstonova, A.: Some data concerning the function of the pancreas in old and senile persons, *Ter. Arkh.* **42**，98～101，1970.

24. Smolskaia, G.: Age-specific characteristics of the secretory activity of the pancreas under various nutritional conditions, *Vop. Pitan.* 29, 22~26, 1970.
25. Dietze, F.: The excretory function of the pancreas in old age, *Dtsch. Gesundheitswes* 29, 2361~2364, 1967.
26. Dietze, F.: Die exkretorische Pankreasfunktion unter geriatrischen Aspekten, *Z. Alternsforsch.*, 25, 397~401, 1968.
27. Terestschenko, W.: Besonderheiten der Exkretion des Pankreas bei älteren und alten Menschen, *Z. Alternsforsch.* 25, 257~263, 1968.
28. 山形徹一：膵臓病学, 18~20 南山堂, 1964.
29. 林 活次：膵臓の病理, エーザイ株式会社, 1975.
30. 橋本敬祐：膵臓組織成分の容積比率の変化と膵臓病変との関係, 日病会誌, 57, (補), 48~59, 1968.
31. 石川誠, 小泉春雄：老年者の膵機能, *Geriat. Med.* 9, 492~495, 1971.
32. 仁川正一：老年者の膵に関する研究, 名古屋医学, 94, 133~148, 1971.
33. Feldmann, M.: The pancreas in the aged, an autopsy study, *Geriatrics* 10, 373~374, 1955.
34. 小松勝彦：小膵管拡張における膵管造影および病理組織学的研究, 順天堂医学, 19, 250~269, 1973.
35. 木津稔他：膵導管の加齢による影響について, 日膵研ブローディングス, 3, 49~51, 1973.
36. 小島国次他：慢性膵炎の病理, 日病会誌, 57, 35~47, 1968.
37. 高木俊孝：膵臓の病理組織学的知見補遺, 特に膵外分泌部における結合織増生について, 順天堂医学, 9, 146~170, 1965.
38. Becker, V.: *Sekretionsstudien am Pankreas*, Georg Thicme Verlag, Stuttgart, 1957.
39. Andrew, W.: Tissue changes in old age, similarities and differences in man and laboratory animals, *Geriatrics*, 12, 433~438, 1957.
40. Morgen, Z. et. al.: The biliary tract and pancreas in the aged, anatomic and laboratory evaluation, *J. Am. Geriatr.* 5, 59~63, 1957.
41. 和田昭他：膵における動脈硬化病変, 日病会誌, 59, 152~153, 1970.
42. Smith, J.P.: Hyaline arteriolosclerosis in spleen, pancreas and other viscera, *J. Pathol. Bact.*, 72, 643~646, 1956.
43. Bartos, V.: The effect of repeated stimulation of the pancreas on the pancreatic secretion in young and aged men, *Geront. Clin.*, 11, 56~62, 1969.
44. Szadkowski, M.: The pancreozymin secretin test of pancreatic function in different age groups of healthy humans, *Acta. Med. Pol.* 13, 427~438, 1972.
45. Fikry, M.: Exocrine pancreatic functions in the aged, *Amer. Geriat. Soc.* 16, 463~469, 1963.
46. Rosenberg, I.R. et al.: The effect of age and sex upon human pancreatic secretion of fluid and bicarbonate, *Gastroenterology.* 50, 191~194, 1966.
47. 山形徹一：消化器面よりみた老年者と適応, 日老医, 2, 125~128, 1965.
48. 山形徹一：老年者の膵機能, 診療, 24, 1~34, 1971.
49. 青山進午：膵臓疾患, 日老医, 6, 49~55, 1969.
50. 青山進午：老年者の膵障病, 老年病, 4, 817~826, 1960.
51. Sun, D.C.H. & Shay, H.: Pancreozymin-secretin test, the combined study of serum enzymes and duodenal contents in the diagnosis of pancreatic disease, *Gastroenterology* 38, 570~581, 1960.
52. Sun, D.C.H.: Normal values for pancreozymin-secretin test, *Gastroenterology.* 44, 602~606, 1963.
53. Sun, D.C.H.: The use of pancreozymin-secretin test in the diagnosis of pancreatitis and tumors of pancreas, *Gastroenterology.* 45, 203~205, 1963.

54. Dreiling, D.A. and Janowitz H.D.: The measurement of pancreatic secretory function, In *Ciba Foundation Symposium on the exocrine pancreas*, Little Brown, Boston, 1961.
55. Chey, W.Y., Shay, H. and Nielsen, O.F.: Diagnosis of diseases of the pancreas and biliary tract, *J. Am. Med. Assoc. JAMA*, 198, 257~262, 1966.
56. Hadorn, B., Johansen, P.J., and Anderson, C.M.: Pancreozymin secretin test of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis and the significance of result for the pathogenesis of the disease, *Can. Med. Assoc. J.* 98, 377~385, 1968.
57. 渡辺明治, 普天間稔他: 膵外分泌機能に関する研究(第一報), Pancreozymin-secretin 試験ならびに secretin 試験の正常値に関する検討, *日消誌*, 63, 402~411, 1966.
58. 石井兼央, 竹内正: Pancreozymin-secretin 試験, *日本臨床*, 23(4), 749~756, 1965.
59. 石井兼央: 膵機能検査, *日本臨床*, 25, 1146~1153, 1967.
60. 石井兼央他: 慢性期における膵機能検査の診断限界, *日本臨床*, 25, 2686~2691, 1967.

Studies on aging of the pancreas

Part I

Changes in exocrine pancreatic function with aging

Physiological range of the pancreozymin-secretin test in each age group

Kuniki MISHIMA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University

Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

There have been many reports on aging of the pancreas; decrease in weight, atrophy and fatty degeneration of the acinar cells, increase of the interacinar connective tissue, arteriosclerosis and so on. However, only a limited number of reports have been published on changes in the exocrine pancreatic function as related to aging and these results are controversial. Furthermore reports on morphological changes of the pancreas, especially of the pancreatic duct, have been limited to a small number of studies with histological evaluation.

The purpose of the present study is to elucidate morphological as well as functional changes of the aging pancreas in the light of recent developments in thinking of: (1) functional changes of the exocrine pancreas as evaluated with the pancreozymin-secretin test; (2) morphological changes of the pancreatic duct as evaluated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography; (3) correlation between functional and morphological changes.

The present paper is concerned with studies on changes of the exocrine function of the aging pancreas as evaluated with the pancreozymin-secretin test according to the modified Sun-Shay method.

The material was taken from healthy controls accommodated in an old-age home, healthy controls hospitalized for routine annual check-ups, and patients who had no abdominal or metabolic disease. The 60 controls were subdivided into three groups according to age for comparative studies: 21 to 40 years of age; 41 to 60 years of age; older than 60 years of age.

The following conclusions were made:

- (1) A significant decrease in the exocrine pancreatic function was observed with aging.
- (2) The decrease of exocrine pancreatic function with aging was unrelated to the body weight of controls, the doses of pancreozymin and secretin determined according to the body weight, sex, or the history of alcohol ingestion in cases where daily intake was limited to less than 33 g of ethanol.
- (3) Because of the decrease in exocrine pancreatic function, physiological ranges of secretory volume, maximal bicarbonate concentration, bicarbonate output and amylase output on the pancreozymin-secretin test were determined for each age group.